

CT-BEFUNDE IM ZUSAMMENHANG MIT
PSYCHOPATHOLOGISCHEN SOWIE KLINISCHEN
VARIABLEN NACH NEUROLEPTIKA-ENTZUG BEI
CHRONISCH-SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Jörg Blasberg

1986

Guss
München

Aus der Nervenlinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

CT-BEFUNDE IM ZUSAMMENHANG MIT PSYCHOPATHOLOGISCHEN
SOWIE KLINISCHEN VARIABLEN NACH NEUROLEPTIKA-ENTZUG
BEI CHRONISCH-SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jörg Blasberg

aus

München

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. M.Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof.Dr. H.Hippius

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. D.Naber

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1986

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Wirksamkeit der neuroleptischen Therapie bei chronisch-schizophrenen Patienten	1
1.2 Rückfallhäufigkeit nach Neuroleptika-Entzug	2
1.3 Nebenwirkungen der neuroleptischen Therapie	5
1.4 Prädiktoren zur Unterscheidung zwischen Neuroleptika-Respondern und Non-Respondern	8
1.5 Computertomographische Befunde bei chronisch-schizophrenen Patienten	11
1.6 Schlußfolgerungen und Ansatz zu einer methodischen Untersuchung	16
2. METHODEN	17
2.1 Population und Datenerhebung	17
2.2 Darstellung der untersuchten Variablen	20
3. ERGEBNISSE	20
3.1 Verteilung der CT-Variablen	20
3.2 Psychopathologie vor und nach Neuroleptika-Entzug	20
3.3 CT-Variablen im Zusammenhang mit der Psychopathologie	22
3.4 Zusammenhang zwischen Alter bzw. Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung und CT-Befunden	23

	Seite
3.5 Zusammenhang zwischen Dauer bzw. Dosierung der neuroleptischen Therapie und CT-Befunden	32
3.6 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Elektrokrämpfe und CT-Befunden	32
3.7 Vergleich der CT-Extremgruppen bezüglich der psychopathologischen und klinischen Variablen	35
4. DISKUSSION	39
5. ZUSAMMENFASSUNG	44
6. LITERATURVERZEICHNIS	48
7. LEBENSLAUF	59

1. EINLEITUNG =====

1.1 Wirksamkeit der neuroleptischen Therapie bei chronisch-schizophrenen Patienten

Seit Einführung des Gebrauchs von Neuroleptika zur Behandlung psychischer Krankheiten sind bis zum Ende der siebziger Jahre schätzungsweise 250 Millionen Menschen mit Neuroleptika behandelt worden (15).

Die Wirksamkeit einer neuroleptischen Langzeittherapie zur Verhinderung eines erneuten Schubes einer Schizophrenie gilt heute als unumstritten und ist durch zahlreiche doppelblind kontrollierte Studien belegt worden (17, 18, 51).

Davis (17) untersuchte in seiner Literaturübersicht 24 doppelblind kontrollierte Studien, die er anderen Arbeiten aus methodischen Gründen vorzog.

Es wurden sowohl Studien mit ambulanten als auch solche mit hospitalisierten Patienten berücksichtigt; chronisch schizophrene Patienten wurden durch Zufall entweder der Gruppe, in der die ursprüngliche Medikation beibehalten wurde oder der Gruppe, in der Placebos eingesetzt wurden, zugeteilt. Die Ergebnisse dieser Absetzstudien sind beeindruckend: mehr als doppelt so viele Patienten (etwa 40 %) unter Placebo als unter neuroleptischer Behandlung (etwa 20 %) erlitten einen Rückfall. Ein ähnliches Ergebnis fanden Prien und Klett (51), die nach Durchsicht von 16 Studien zu dem Schluß

kamen, daß mindestens 40 % der Patienten, bei denen die Neuroleptika abgesetzt worden waren, innerhalb der ersten 6 Monate einen Rückfall erlitten.

1.2 Rückfallhäufigkeit nach Neuroleptika-Entzug

Tobias und Mac Donald (56) hingegen waren der Meinung, die publizierten Studien hielten einer kritischen Überprüfung nicht stand, da neben methodischen auch Interpretationsfehler der statistischen Daten gemacht worden wären, die Schlußfolgerungen der vorgenannten Art nicht zuließen; jeder Patient solle die Chance haben, daß Neuroleptika bei ihm abgesetzt werden.

In einer engagierten Erwiderung versuchte Davis (18) Tobias und MacDonald zu widerlegen, indem er 377 (20 %) von 1884 Patienten, die auf aktiver Medikation einen Rückfall erlitten, 705 (52 %) von 1346 Patienten, die Placebos erhielten und einen Rückfall erlitten, gegenüberstellte. In seinem Artikel warf er Tobias und MacDonald vor, die empirischen Daten irreführend zusammengefasst zu haben.

Gardos und Cole (26) sind der Meinung, daß für mindestens 40 % aller chronisch schizophrenen Patienten die Einnahme von Neuroleptika notwendig ist.

Nachfolgend werden noch einige Arbeiten, die sich mit der Rückfallhäufigkeit nach Absetzen von Neuroleptika beschäftigen, angeführt, um die unterschiedlichen Positionen, die in der Diskussion eingenommen werden, aufzuzeigen:

Dencker (21) fand, daß von 32 Patienten, bei denen alle psychotrop wirksamen Substanzen abgesetzt worden waren, 26 im ersten und 4 im zweiten Jahr nach dem Absetzen einen Rückfall erlitten.

Andrews et al. (3) stellten in ihrer Doppelblindstudie fest, daß von 17 auf Placebo umgestellte Patienten nach 43 Wochen 6 Patienten (35 %) und 19 Patienten bei denen die aktive Medikation beibehalten wurde, 1 Patient (7 %) einen Rückfall erlitten.

In einer Studie von Donlon und Blacker (22) wurden 30 schizophrene Patienten für 2 Wochen mit Placebo behandelt; 90 % erlitten einen Rückfall.

Barrett et al. (5) hingegen fanden unter 30 Patienten, die acht Wochen mit Placebo behandelt wurden, keinen einzigen Rückfall.

In der Arbeit von Pyke (52) wurde die Neuroleptikagabe bei 14 chronisch schizophrenen Patienten alle 6 Monate für 6 Wochen unterbrochen (sogenannte drug holidays); bei 10 Patienten konnte die Dosierung anschließend wesentlich herabgesetzt werden.

Die Sicherheit der antipsychotischen Wirksamkeit von Neuroleptika wird noch dadurch unterstrichen, daß die Mehrheit der Patienten, die bei Absetzstudien einen Rückfall erlitten sich unter erneuter Neuroleptikagabe schnell verbesserten (26, 51).

Die Rückfallquoten in den angeführten Studien unterscheiden sich erheblich voneinander; doch die Arbeiten lassen sich auch nicht leicht miteinander vergleichen, da sie hinsichtlich der Absetzdauer, Design, Rückfallkriterien und Patientengut nicht einheitlich aufgebaut waren.

Morgan und Cheadle (42) hatten in einer retrospektiven Studie versucht herauszufinden, welche Symptome angeführt wurden, die es erzwangen, Patienten, bei denen die Neuroleptika abgesetzt worden waren, erneut mit Neuroleptika zu behandeln. Von 74 beobachteten Patienten verblieben nach 6 Monaten nur 5 ohne erneute Medikation.

Gründe für die neuerliche Medikation waren:

- 1) 33 % der Patienten wurden akut psychotisch,
- 2) 29 % erlebten eine Verschlechterung Ihres Verhaltens,
- 3) 10 % zeigten verstärkten Rückzug,
- 4) 16 % entwickelten sozial störende Verhaltensweisen.

Bei 12 % der Patienten war es aus der Dokumentation nicht ersichtlich, warum sie erneut Medikamente erhalten hatten.

Die Wirksamkeit von Neuroleptika bei chronisch schizophrenen Patienten zur Verhinderung eines erneuten Schubes, bzw. die Unterbrechung eines akuten Anfalles gilt allen Autoren als gesichert. Aber nicht alle Patienten, die Neuroleptika erhalten, benötigen diese auch wirklich, da nur ein Teil der Patienten von Absetzstudien Rückfälle erleiden oder sich wesentlich verschlechtern.

Trotz unterschiedlicher Ergebnisse der angeführten Studien kann von einer Rückfallhäufigkeit von im Durchschnitt 50-60 % nach Absetzen der Neuroleptika bei chronisch schizophrenen Patienten ausgegangen werden (17, 26, 51).

1.3 Nebenwirkungen der neuroleptischen Therapie

Dem Risiko eines Rückfalls nach Absetzen der Neuroleptika stehen teils schwerwiegende Nebenwirkungen dieser medikamentösen Therapie gegenüber. Sie bestehen in zahlreichen Störungen wie Sedation, Gewichtszunahme, extrapyramidalen und endokrinen Störungen, die aber dosisabhängig zumeist reversibel sind (31). Auch Herzkrankheiten, sowie plötzliche Todesfälle werden mit der Gabe von Neuroleptika in Zusammenhang gebracht, doch fehlen klinische Studien, die diese Hypothese überprüfen (15).

Gegen Ende der fünfziger Jahre wurde zum ersten Mal an 7 Patienten, die Neuroleptika erhielten, ein ungewöhnliches Symptomenkomplex, der Spätdyskinesie genannt wurde, beobachtet: Überstreckung der Wirbelsäule und des Nackens, langsame rhythmische Bewegungen des Mundes, bizarre Muskelbewegungen, Verlagern des Gewichts von einem Bein auf das andere. Weitere Untersuchungen ergaben, daß praktisch alle Körperteile Bewegungsstörungen aufweisen können (15).

Nach den Literaturübersichten bei Crane (13) treten bei 0,5-40 % der über Monate bis Jahre mit

Neuroleptika behandelten Patienten Spätdyskinesien auf, die wegen ihrer ausgeprägten Therapieresistenz eine ernstzunehmende Komplikation darstellen (37).

Der Zusammenhang zwischen Neuroleptikagabe und dem Auftreten von Spätdyskinesien darf als gesichert angesehen werden, da etwa 2 bis 3 % aller in Nervenkrankenhäusern behandelten Patienten motorische Störungen aufweisen. Die Patienten, die über drei Jahre neuroleptisch behandelt wurden und über 60 Jahre alt waren, zeigen bis zu über 50 % diese Störungen.

Ayd (4) wies nach, daß Symptome erstmals 3-6 Monate nach Beginn der Neuroleptikagabe auftreten können; Degkwitz (19) und Crane (13) kommen in ihren Arbeiten zu gleichen Ergebnissen.

Villeneuve (64) fand, daß von 3280 mit Neuroleptika behandelten Patienten 2 % Symptome einer Spätdyskinesie entwickelten; Kennedy (34) untersuchte 63 Patienten und kam auf einen Anteil von 40 % mit dieser Symptomatik.

Der Mittelwert der zu erwartenden Spätdyskinesien liegt wahrscheinlich zwischen 24 % (18) und 32 % (31).

Crane (14) erklärt die große Variationsbreite der beobachteten Spätdyskinesien mit der Schwierigkeit einer exakten Einschätzung der Symptome, sowie mit dem Hinweis auf verschiedene Patientenpopulationen.

Branchey et al. (8) verringerten bei 21 schizophrenen Patienten die Dosierung der Neuroleptika innerhalb von 3 Monaten; in dieser Zeit besserten sich die Symptome der Spätdyskinesie nicht.

Zum gleichen Ergebnis kommt Hershon (30) in seiner Studie, an der 62 Patienten teilnahmen. 16 Wochen nach Absetzen der Neuroleptika ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Symptome einer Spätdyskinesie zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe, die weiterhin neuroleptisch behandelt wurde.

Diese Untersuchungen deuten an, daß eine einmal unter dem Einfluß von Neuroleptika erworbene Spätdyskinesie sich auch nach dem Absetzen des Medikamentes nicht zurückbildet.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung einer Spätdyskinesie führen, sind noch nicht eindeutig geklärt, doch wird eine neuroleptikainduzierte Dopamin-Rezeptorüberempfindlichkeit im nigro-striären System vermutet (9).

Eine weitere - bislang wenig berücksichtigte - Nebenwirkung, die durch die Überempfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren im Limbischen System hervorgerufen werden soll (11, 12), äußert sich in einer angeblichen Rebound-Psychose nach Absetzen der Neuroleptika.

Neben den Vorteilen der Neuroleptikatherapie zeigen sich aber auch sehr schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu der Forderung Anlaß geben, sowohl die Dosierung möglichst gering zu halten, als auch

diejenigen Patienten, die nicht auf Neuroleptika ansprechen, bzw. sich nach Neuroleptikaentzug nicht verschlechtern, zu identifizieren.

1.4 Prädiktoren zur Unterscheidung zwischen Neuroleptika-Respondern und Non-Respondern

Trotz der möglichen Nebenwirkungen infolge einer Neuroleptikalangzeittherapie werden 80-90 % aller hospitalisierten chronisch-schizophrenen Patienten oft auch bei ausbleibender Besserung über Jahre mit Neuroleptika behandelt (51).

Diese Vorgehensweise liegt wohl darin begründet, daß innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Neuroleptika etwa 40 % aller chronisch-schizophrenen Patienten einen Rückfall erleiden (17, 18, 51); andererseits werden wahrscheinlich 20 - 30 % der Patienten unnötigerweise mit Neuroleptika behandelt.

Auf der Suche nach Prädiktoren, die es ermöglichen sollen, sogenannte Neuroleptika-Responder von Non-Respondern zu trennen, sind bisher u.a. demographische, psychologische, psychopathologische, therapeutische sowie biochemische Variablen - mit allerdings widersprüchlichen Ergebnissen - untersucht worden.

Goldberg (27) erwähnt, daß Frauen besser auf Neuroleptika ansprechen, während May (39) diesen Geschlechtsunterschied in der Camarillo-Studie nicht fand.

Auch wurde versucht, zwischen verheirateten und nicht verheirateten Männern in Bezug auf das Ansprechen auf Neuroleptika zu unterscheiden.

Danach sollen verheiratete Männer eher gesunden als nichtverheiratete (24).

Dieses Ergebnis mag aber auch darauf zurückzuführen sein, daß angepaßtere Männer eher heiraten und von vornherein eine bessere Prognose haben (40).

Mehrere Untersucher sind sich darüber einig, daß Patienten mit schlechterer Prognose kaum von einer Neuroleptikatherapie profitieren (56, 60).

In einer Studie von Marder et al. (38), an der 22 chronisch schizophrene Patienten teilnahmen, wurden für 30 Tage alle Neuroleptika abgesetzt; in dieser Zeit verbesserten sich 8 Patienten. Die Patienten, die sich besserten, unterschieden sich von den anderen in drei Punkten: dem späteren Beginn ihrer Krankheit, kürzeren Schüben, kürzerer Hospitalisierungsdauer und einer besseren Prognose, die über die Phillips-Skala ermittelt wurde.

Rappaport (53) untersuchte 80 junge Schizophrene, von denen sich einige unter Placebo besserten. Die sich besserten, unterschieden sich von den anderen durch eine geringer ausgeprägte Psychopathologie und durch eine kürzere Hospitalisierungsdauer.

Linn et al (36) konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. In ihrer Studie konnte weder ein Rückfall, noch eine Besserung mit dem Alter, der Hospitalisierungsdauer oder der Anzahl der vorhergegangenen Hospitalisierungen in Zusammenhang gebracht werden.

Prien et al (49, 50) kommen zu dem Schluß, daß das Risiko für einen Rückfall nach Absetzen der Neuroleptika bei Patienten, die weniger als 300 mg Chlorpromazin/Tag erhalten und länger als 15 Jahre hospitalisiert sind, mit 15 % sehr gering ist;

bei Patienten, die über 300 mg Chlorpromazin/Tag erhalten und kürzer als 15 Jahre hospitalisiert sind, liegt dieser Anteil bei 60 %.

Von mehreren Autoren wurde versucht, anhand der psychopathologischen Befunde einen eventuellen Rückfall vorauszusagen.

Andrews et al (3) fanden zwischen Patienten mit und ohne Rückfall psychopathologisch im Ausgangsbefund keinen Unterschied.

In einer offenen Studie von Woggon (62) mit 30 chronisch schizophrenen Patienten wurden die Neuroleptika für einen Monat abgesetzt. 10 Patienten erlitten innerhalb dieser Zeit einen Rückfall.

Psychopathologisch unterschieden sich die Patienten vor dem Absetzen mit und ohne Rückfall nicht voneinander; in Konzentrationstests jedoch zeigte die Rückfallgruppe signifikant bessere Leistungen, die sich nach dem Rückfall erheblich verschlechterten. Nach 2 Absetzwochen zeigte die Rückfallgruppe in allen psychopathologischen Skalen höhere Werte als vorher. Die sicherste Möglichkeit, einen Rückfall vorauszusagen, liegt in der Kenntnis des bisherigen Krankheitsverlaufs (10, 63). Im Rahmen einer Studie von Wold (63) wurden 6 chronisch schizophrene Patienten blind auf Placebo umgestellt. Fünf von ihnen zeigten innerhalb von 5 Tagen bis zu 5 Monaten nach Absetzen einen Rückfall. Nach neuerlicher Neuroleptikatherapie wurde wieder ein Absetzversuch unternommen, der zu ähnlich individuellen Zeitabständen bis zum Rückfall bei den gleichen Patienten führte.

Caffey et al. (10) untersuchten in ihrer Studie 22 chronisch schizophrene Patienten, die bis zu 8 Wochen nach Absetzen der Neuroleptika einen Rückfall erlitten. Nach sechswöchiger Neuroleptika-behandlung wurden die Patienten wieder auf Placebo umgestellt; alle Patienten erlitten innerhalb der nächsten 8 Wochen einen Rückfall.

Die angeführten Studien zeigen deutlich, daß die bisher untersuchten Prädiktoren es nicht ermöglichen, von vornherein zwischen Neuroleptika-Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden.

1.5 Computertomographische Befunde bei chronisch schizophrenen Patienten

Neueren Untersuchungen zufolge sollen computertomographisch erhobene Befunde es ermöglichen, zwischen verschiedenen Patientenpopulationen zu unterscheiden. Gemessen wird die Breite des 3.Ventrikels sowie die Fläche der Seitenventrikel, die in Beziehung zur Gesamtfläche des Gehirns gesetzt wird.

Meese (41) wies daraufhin, daß eine signifikante Ventrikelerweiterung eng mit dem Alter korreliert ist; bei Personen über 60 Jahren wurden signifikante Erweiterungen gefunden. Die nachfolgend angeführten Untersuchungen tragen dieser Erkenntnis Rechnung, indem zumeist Personen unter 60 Jahren in die Studien einbezogen wurden.

Die Autoren, die die Ventrikelgröße von normalen Personen und chronisch-schizophrenen Patienten verglichen haben, kommen zu dem Schluß, daß bei den Schizophrenen bedeutend öfter Ventrikelerweiterungen gefunden werden als bei den normalen Personen der Kontrollgruppe (1, 33, 44, 45, 59). Werden schizophrene Patienten mit Ventrikelerweiterung solchen ohne Erweiterung gegenübergestellt, so unterscheiden sich die beiden Gruppen weder hinsichtlich des Alters, des Beginns der Krankheit, der Dauer der Hospitalisierung noch der Höhe der neuroleptischen Dosierung voneinander (28, 58, 61), sodaß davon ausgegangen werden kann, daß die Ventrikelerweiterung nicht auf die neuroleptische Behandlung zurückzuführen ist..

Die Frage, ob die Elektrokrampftherapie die Entwicklung von Ventrikelerweiterungen begünstigt, ist noch nicht geklärt, doch deuten manche Untersuchungen auf diese Möglichkeit hin (44, 58, 61).

Weinberger et al. (58) untersuchten 73 psychiatrische Patienten, davon waren 58 % als chronisch schizophren diagnostiziert, und stellten sie 58 Normalpersonen gegenüber; alle Teilnehmer waren jünger als 50 Jahre. In den CT-Befunden fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ventrikelgröße: 53 % der schizophrenen Patienten lagen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Durchschnitt.

Ähnliche Prozentzahlen fanden Nybäck (45) und Nasrallah (44).

Es muß hervorgehoben werden, daß es einen weiten Bereich gibt, in dem sich die Werte von normalen und schizophrenen Patienten überlappen (2).

Im Folgenden wird untersucht, ob sich innerhalb der schizophrenen Patienten Untergruppen hinsichtlich der CT-Befunde definieren lassen.

Crow (16) vertritt die Theorie, daß es zwei Typen der Schizophrenie gebe; die eine - Typ I - ist gekennzeichnet durch die sogenannte "negative" Symptomatik: affektive Verflachung, Antriebslosigkeit, Intelligenzstörungen, schlechtes Ansprechen auf Neuroleptika und chronischen Verlauf.

Zugrundeliegen soll diesem Typ Zellverlust sowie Strukturveränderungen des Gehirns.

Typ II mit der sogenannten "positiven" Symptomatik zeichnet sich aus durch Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, eher akuten Verlauf und gutes Ansprechen auf Neuroleptika.

Dieser Typ soll durch Störungen der dopaminergen Übertragung hervorgerufen werden.

In einer Studie, die die Theorie von Crow bestätigt, nahm Weinberger (61) 20 chronisch-schizophrene Patienten auf; 10 hatten auffällig erweiterte Ventrikel, die anderen 10 nicht. Stufenweise wurden bei diesen Patienten alle Neuroleptika abgesetzt, für mindestens 4 Wochen blieben sie ohne neuroleptische Medikation. In einer abgewandelten Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) wurden die Patienten vor sowie 4 Wochen nach Absetzen der Neuroleptika vom Pflegepersonal beurteilt.

Nach dieser Einschätzung verschlechterten sich die Patienten mit Ventrikelerweiterung - auf statistisch signifikantem Niveau - weitaus weniger als die Patienten mit normaler Ventrikelgröße. Die Patienten unterschieden sich nicht bezüglich des Alters, Dauer der Hospitalisierung, Beginn der Krankheit und der neuroleptischen Dosierung.

In einer Studie mit ähnlicher Fragestellung stellten Andreasen et al. (1) 52 chronisch-schizophrene Patienten 47 normalen Personen gegenüber und fanden Ventrikelerweiterungen weitaus häufiger bei schizophrenen als bei normalen Personen. Anschließend wurden aus der Gruppe der Schizophrenen 16 mit der größten und 16 mit der geringsten Ventrikelgröße ausgewählt und im Bezug auf "negative" bzw. "positive" Symptome getestet. Die Ergebnisse waren zwar nicht statistisch signifikant, doch tendierten die Werte auf allen Skalen in die vorhergesagte Richtung.

Manche Autoren versuchten, aufgrund von Ergebnissen in verschiedenen Testbatterien eine Zuordnung von Patienten zu CT-Befunden herzustellen, bzw. von CT-Befunden auf zu erwartende Ergebnisse in den Tests zu schließen.

Donnelly et al. (23) legten 15 chronisch-schizophrenen Patienten, alle unter 50 Jahren alt, die Halstead-Reitan-Battery (HRB) sowie die Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS) vor. Der Untersucher, der die Tests durchgeführt und ausgewertet hatte, sollte aufgrund der Testergebnisse die Patienten CT-Befunden zuordnen; dies gelang in 12 Fällen (80 %).

Niedere IQ-Werte sind mit abnormalen CT-Befunden, relativ hohe IQ-Werte mit normalen CT-Befunden korreliert.

Rieder et al. (54) verglichen 4 chronisch-schizophrene Patienten mit Erweiterung der Sulci (gemessen mit CT) mit 4 chronisch-schizophrenen Patienten ohne diese Erweiterung hinsichtlich ihrer Ergebnisse im HRB und WAIS. Die 4 Patienten mit Sulci-Erweiterung erzielten alle Ergebnisse, die auf einen strukturellen Gehirnschaden hinwiesen, die anderen Patienten erzielten durchschnittliche Ergebnisse.

Johnstone et al. (33) wählten 18 chronisch-schizophrene Patienten, von denen 8 eine deutliche Ventrikelerweiterung hatten, und verglichen sie mit 18 gesunden Personen im Bezug auf Leistungen im Withers und Hinton Tests, die cognitive Funktionen erfassen. Als statistisch signifikant stellten sich zwei Ergebnisse heraus:

- 1) die Gruppe der schizophrenen Patienten schnitt in diesen Tests wesentlich schlechter ab als die Kontrollgruppe und
- 2) innerhalb der Gruppe der schizophrenen Patienten erzielten die Patienten mit Ventrikelerweiterung schlechtere Ergebnisse als die ohne Erweiterung.

In einer Studie von Golden et al. (28) wurde zum einen die Frage untersucht, ob schizophrene Patienten signifikant größere Ventrikel besitzen als gesunde Personen und zum anderen, ob sich Schizophrene mit Ventrikelerweiterung von solchen ohne Erweiterung in den Ergebnissen der Luria-Nebraska-Testbatterie unterscheiden.

Diese Batterie besteht aus 14 Untertests und überprüft u.a. Bewegungskoordination, die Fähigkeit zur Identifizierung verschiedener Rhythmen, das Gedächtnis sowie Indikatoren, die auf einen strukturellen Gehirnschaden schließen lassen.

42 Patienten wurden in die Untersuchung einbezogen, davon litten 24 an akuter Schizophrenie, die anderen waren chronisch erkrankt. Acht von den 14 Untertests korrelierten auf signifikanter Stufe mit den CT-Befunden und lieferten Hinweise darauf, welche Patienten abnormale Ventrikelgrößen besaßen.

1.6 Schlußfolgerungen und Ansatz zu einer methodischen Untersuchung

Die angeführten Studien legen nachfolgende Vermutungen nahe:

- 1) Chronisch-schizophrene Patienten unterscheiden sich bezüglich ihrer Ventrikelgröße signifikant von Normalpersonen
- 2) innerhalb der Gesamtgruppe bestehen zumindest zwei Untergruppen: die eine Gruppe besteht aus Patienten ohne Ventrikelerweiterung, eher normaler Intelligenz und "positiver" Symptomatik, die auf Neuroleptika ansprechen; die andere aus Patienten mit signifikanter Ventrikelerweiterung, niedriger Intelligenz und "negativer" Symptomatik, die nicht auf Neuroleptika ansprechen, bzw. sich nach deren Entzug nicht wesentlich verschlechtern.

- 3) die beiden Subgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes, der Dauer und Beginn der Erkrankung, der Höhe der neuroleptischen Medikation sowie der Dauer der Hospitalisierung; ob die Elektrokrampftherapie eine Rolle bei der Entwicklung von Ventrikel-erweiterungen spielt ist nicht geklärt.
- 4) bestimmte Testbatterien sowie computertomographisch erhobene Befunde scheinen in der Lage zu sein, zwischen diesen Gruppen zu differenzieren.

Mithin wäre es möglich, anhand von Tests und CT-Befunden Patienten, die nicht auf Neuroleptika ansprechen, auszusondern und sie vor den möglichen Nebenwirkungen zu bewahren.

Bisher allerdings wurden - wie beschrieben - sehr unterschiedliche Ergebnisse gefunden, die es notwendig erscheinen lassen, oben angeführte Hypothesen einer weiteren Überprüfung zu unterziehen.

Vorliegende Studie untersucht die Zusammenhänge zwischen CT-Befunden und Psychopathologie, psychopathologischer Veränderung nach Neuroleptika-Entzug sowie klinischen Variablen.

2. METHODEN

=====

2.1 Population und Datenerhebung

In vorliegende Studie wurden 27 männliche chronisch-schizophrene Patienten aufgenommen, bei denen anhand der "International Classification of Diseases" (ICD)

die Diagnose eines "schizophrenen Residualzustandes" (ICD 295.6) gestellt wurde. Die Mehrzahl der Patienten litt unter Antriebs- und Affektstörungen, bei 12 Patienten fand sich außerdem eine produktive Symptomatik mit chronifiziertem Wahn und akustischen Halluzinationen. Das Alter der Patienten ($\pm$ Standardabweichung) betrug 46 ± 11 Jahre, zum Zeitpunkt der Erstmanifestation ihrer Erkrankung waren sie 30 ± 8 Jahre alt.

43 % der Patienten wurden mit 4 - 66 Elektrokrämpfen behandelt. Alle 27 Patienten standen seit 15 ± 10 Jahren unter neuroleptischer Therapie. Diese bestand aus verschiedenen Präparaten, wobei die aktuelle tägliche Dosis - umgerechnet nach klinischen Äquivalenzdosen - 550 ± 470 mg Chlorpromazin-Einheiten betrug. Außer den Neuroleptika erhielten die Patienten keine weiteren psychotropen Medikamente; sie waren körperlich gesund, klinische Symptome einer neurologischen Erkrankung waren nicht vorhanden.

Sowohl unter neuroleptischer Therapie als auch nach 12-tägigem Neuroleptika-Entzug erfolgte die psychiatrische Exploration. Jeweils 14 und 8 Tage vor Beginn der Untersuchung führten die Untersucher ein längeres Gespräch mit den Patienten, um deren Vertrauen zu erlangen bzw. um Zurückhaltung, Ablehnung und Angst zu mildern.

Die Beurteilung der Psychopathologie erfolgte mit Hilfe der BPRS, welche vornehmlich für erwachsene Patienten aus dem Bereich der Psychiatrie (Schizophrenie) entwickelt wurde.

Der Gesamt-Rohwert, der als Ausmaß der psychischen Gestörtheit interpretiert werden kann, setzt sich aus fünf Faktoren (subscores) zusammen:

1. ANDP - Angst/Depression
2. ANER-Anergie
3. THOT - Denkstörung
4. ACTC - Aktivierung
5. HOST - Feindseligkeit/Mißtrauen.

Reliabilität und Validität dieser Skala sind in einer Reihe von Untersuchungen gesichert worden (Overall, JE 48).

4 - 18 Wochen nach Abschluß des 12-tätigen Neuroleptika-Entzuges erfolgte die Durchführung eines cranialen Computertomogrammes (CT) bei den Patienten. Die CTs wurden von einem Untersucher ohne Kenntnis des psychopathologischen Befundes mit einem Somatom der Fa. Siemens erstellt und elektronisch am Evaluskop (Version EVA) ausgewertet. Beginnend an der Schädelbasis 1 cm oberhalb der Orbito-meatal Linie wurden 10 - 15 Schichten mit einem Abstand von 8 mm gelegt. Maximale Breite des 3. Ventrikels und maximale Fläche der Seitenventrikel im Verhältnis zur Gesamtfläche des Cerebrums in der entsprechenden Schicht ($\times 100 = \text{VBR}$, "ventricular-brain ratio") wurden bestimmt.

Anschließend wurden die Patienten in folgende Extremgruppen unterteilt und bezüglich der unten erwähnten Variablen innerhalb der Extremgruppe verglichen:

Gruppe I erfaßt die Patienten, die sich bezüglich des BPRS vor und nach Neuroleptika-Entzug um mindestens 7 Punkte verbessert oder verschlechtert hatten;

Gruppe II umfasst diejenigen Patienten mit den weitesten ($>8,5$ mm) bzw. engsten (<5 mm) Ventrikeln;

Gruppe III besteht aus Patienten mit einer VBR >12 bzw. einer VBR $<8,5$.

2.2 Darstellung der untersuchten Variablen

Neben den computertomographisch erhobenen Befunden und der Psychopathologie wurden als weitere Variablen untersucht: Alter, Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie (ausgedrückt in Jahren, bzw. in Chlorpromazinäquivalenzeinheiten), sowie die Anzahl der erhaltenen Elektrokrämpfe.

3. ERGEBNISSE =====

3.1 Verteilung der CT-Variablen

Ein Großteil der Patienten zeigte eine deutliche Erweiterung des Ventrikelsystems: bei 18 Patienten (66 %) betrug die Breite des 3. Ventrikels 7-10 mm, die VBR lag bei 15 Patienten (55 %) zwischen 10,0 - 16,6 (Abb.1).

3.2 Psychopathologie vor und nach Neuroleptika-Entzug

Der Neuroleptika-Entzug rief bei den chronisch-schizophrenen Patienten individuell sehr unterschiedliche psychopathologische Veränderungen hervor.

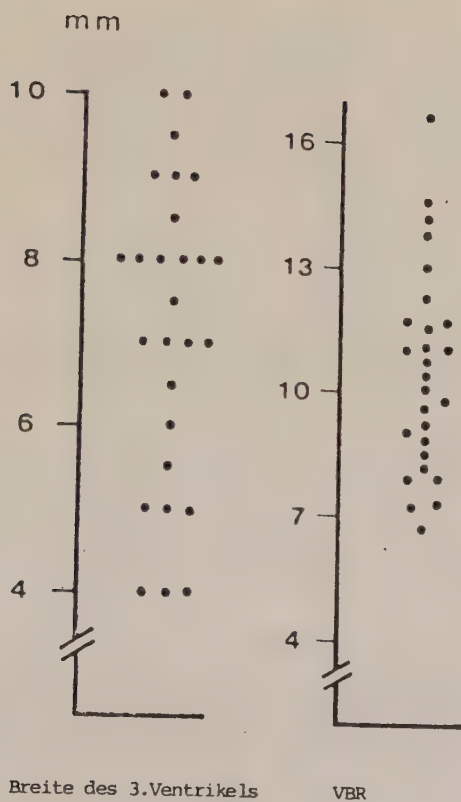


Abb. 1: Größe des Ventrikelsystems (Breite des 3.Ventrikels/mm, VBR) bei 27 chronisch-schizophrenen Patienten.

In Bezug auf den BPRS-Gesamtscore ergab sich keine statistisch signifikante Änderung (t-Test: $t = 0.82$, 47.1 ± 11.2 Punkte vs. 48.4 ± 11.2 Pkt.), jedoch trat bei 7 Patienten eine Verbesserung (BESS) und bei 8 Patienten eine Verschlechterung (SCHLECH) ein, Besserung bzw. Verschlechterung definiert als Änderung um mindestens 7 Punkte im BPRS-Gesamtscore.

Für die einzelnen BPRS-Subscores fanden sich folgende Veränderungen:

Angst/Depression (ANDP): 9.1 ± 4.1 Pkt. vs. 9.3 ± 4.2 Pkt., $t = 0.37$, n.s.; 5 verbessert, 1 verschlechtert.

Denkstörungen (THOT): 9.8 ± 5.2 Pkt. vs. 11.0 ± 5.4 Pkt., $t = 2.09$, $p < 0.05$; 0 verbessert, 4 verschlechtert.

Anergie (ANER): 15.1 ± 4.9 Pkt. vs. 13.7 ± 5.7 Pkt., $t = 2.63$, $p < 0.05$; 7 verbessert, 1 verschlechtert.

Hostilität (HOST): 6.3 ± 2.9 Pkt. vs. 6.9 ± 3.5 Pkt., $t = 1.33$, n.s.; 1 verbessert, 3 verschlechtert.

Aktivierung (ACTV): 6.9 ± 3.3 Pkt. v.s. 7.4 ± 3.7 Pkt., $t = 1.15$, n.s.; 2 verbessert, 5 verschlechtert.

Der Neuroleptika-Entzug bewirkte in der Gesamtgruppe der Patienten eine Zunahme der Denkstörungen (THOT), sowie eine Abnahme der Antriebsstörungen (ANER).

3.3 CT-Variablen im Zusammenhang mit der Psychopathologie

Die Größe der VBR zeigte eine negative Korrelation

zum BPRS-Gesamtscore ($r = -0.38$, $p < 0,05$, Abb. 2, Tab. 1) sowie zum subscore THOT ($r = -0.39$, $p < 0,05$, Abb. 3, Tab. 1); dieses Ergebnis deutet an, daß Patienten mit erhöhter VBR weniger ausgeprägt an Denkstörungen leiden als Patienten mit normaler VBR.

Hingegen stand die Breite des 3. Ventrikels zum BPRS-Gesamtscore sowie dessen subscores vor und nach Neuroleptika-Entzug in keinem statistischen Zusammenhang (Tab. 1).

Vergleicht man die Patienten, die sich im BPRS um mindestens 7 Punkte verbessert haben mit denen, die sich um mindestens 7 Punkte verschlechtert haben, hinsichtlich des BPRS und seinen subscores, des Alters, der Dauer bzw. Dosierung der neuroleptischen Therapie, des Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung, der Anzahl der erhaltenen Elektrokrämpfe, sowie der Größen für die VBR bzw. 3.Ventrikel, so findet sich kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang in Bezug auf diese Variablen (Tab. 2).

3.4 Zusammenhang zwischen Alter bzw. Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung und CT-Befunden

Sowohl die Breite des 3. Ventrikels ($r = 0,44$, $p < 0,05$) (Abb. 4) als auch die VBR ($r = 0,41$, $p < 0,05$) (Abb. 5) korrelierten signifikant mit dem Lebensalter der Patienten (Tab. 3).

Auch zwischen dem Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung und den beiden CT-Variablen zeigten sich

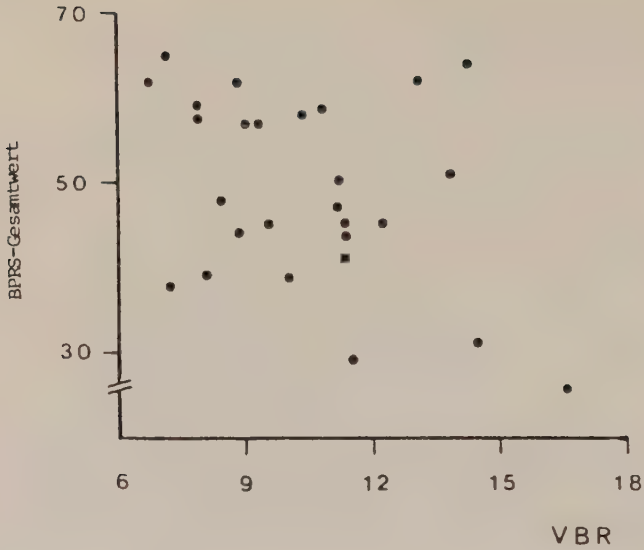


Abb.2: Zusammenhang zwischen der Größe der VBR und dem BPRS-Gesamtwert bei 27 chronisch-schizophrenen Patienten.

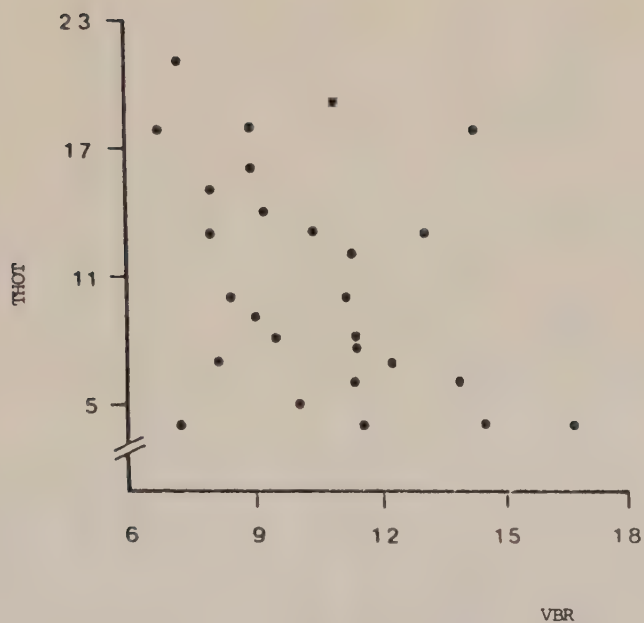


Abb. 3: Zusammenhang zwischen der Größe der VBR und dem subscore THOT (Denkstörung) bei 27 chronisch-schizophrenen Patienten.

	V B R	3. Ventrikel
BPRS ges.	- .38	- .29
" Δ	.18	- .08
ANDP	.04	- .32
" Δ	.06	.29
HOST	- .13	- .09
" Δ	- .06	- .26
THOT	- .39	- .18
" Δ	.33	.01
ANER	- .16	- .08
" Δ	- .14	- .20
ACTV	- .19	- .01
" Δ	.09	- .25
	n = 27	dt = 25

Tabelle 1: Korrelationen (Pearson'scher Koeffizient) zwischen VBR, 3.Ventrikel und BPRS unter neuroleptischer Therapie und psychopathologischen Veränderungen (Δ) nach Neuroleptika-Entzug (prä-post)

BESS <7Pkt.	Alter (Jahre)	Dauer NL	Dosis NL	Alter bei Erst- erkrankung	BPRS ges.	ANDP	THOT	HOST	ACTV	ANER	EK	VBR	3.Ver- trikel
1	52	16	96	36	39	7	5	5	5	17	59	10.0	9.5
2	39	7	81	32	65	4	21	3	8	16	0	7.1	5
3	41	17	28	24	62	17	13	13	15	4	0	13.0	9
4	46	25	42	21	38	16	4	4	3	13	0	7.2	4
5	59	17	31	38	29	4	4	5	7	9	14	11.5	8
6	31	9	32	22	39	6	7	5	5	16	0	8.1	8
7	44	16	42	28	44	11	16	3	9	6	12	8.8	5
$\bar{x}$	45	15	50	29	45	9	10	5	7	12	12	9.3	7
SD	9	6	27	7	13	5	7	3	4	5	21	2.2	2
SCHLECH >7Pkt.													
1	58	32	280	26	47	6	10	3	6	22	10	11.1	7
2	52	14	256	28	45	13	8	8	4	18	4	11.3	5
3	33	3	43	30	50	8	12	6	10	14	0	11.2	7
4	50	15	110	35	64	9	18	10	9	18	6	14.2	10
5	30	3	170	27	57	9	9	12	5	22	0	9.0	4
6	62	28	70	34	41	7	8	5	8	13	26	11.3	8
$\bar{x}$	50	16	128	33	50	9	11	7	6	16	6	11.5	7
SD	13	11	98	7	11	3	5	4	3	4	8	2.5	2
t	1.03	0.25	2.14	1.29	0.71	0.09	0.29	1.00	0.70	2.03	0.67	1.42	0.12
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 2: Vergleich zwischen Gruppe verbessert (BESS) mit Gruppe verschlechtert (SCHLECH) mit Hilfe des t-Tests

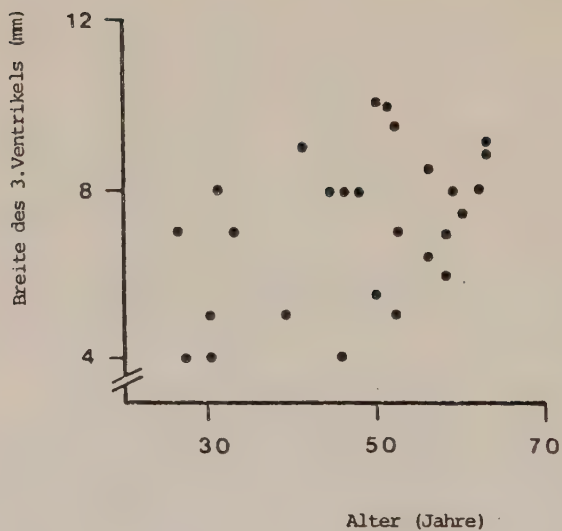


Abb. 4: Beziehung zwischen dem Lebensalter von 27 chronisch-schizophrenen Patienten und der Breite des 3. Ventrikels.

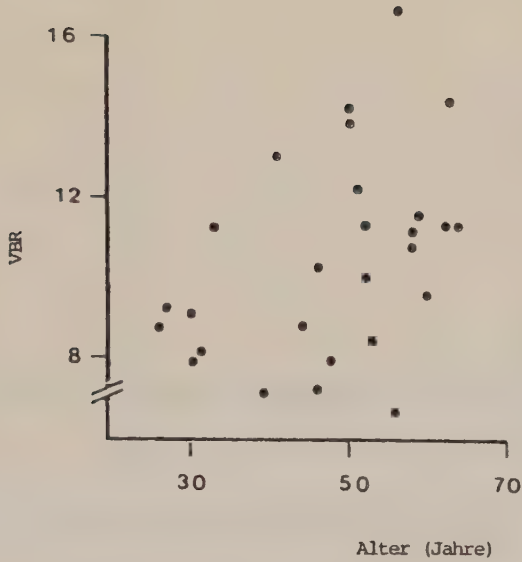


Abb. 5 : Beziehung zwischen dem Alter von 27 chronisch-schizophrenen Patienten und der Größe der VBR.

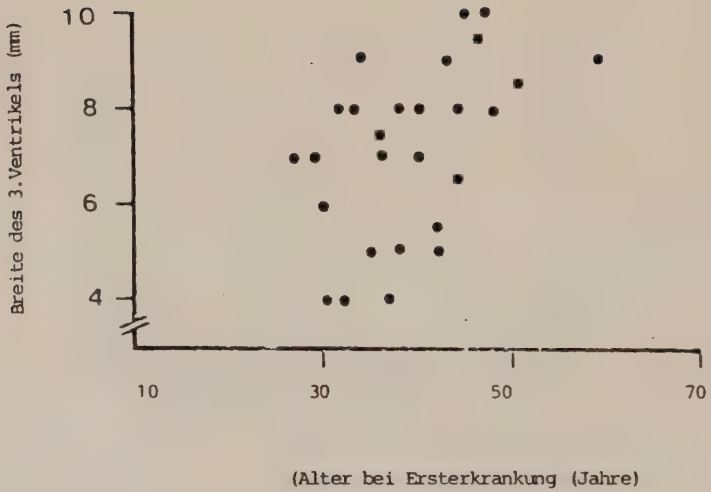


Abb. 6: Beziehung zwischen dem Lebensalter bei Erstmanifestation der Erkrankung von 27 chronisch-schizophrenen Patienten und der Breite des 3. Ventrikels.

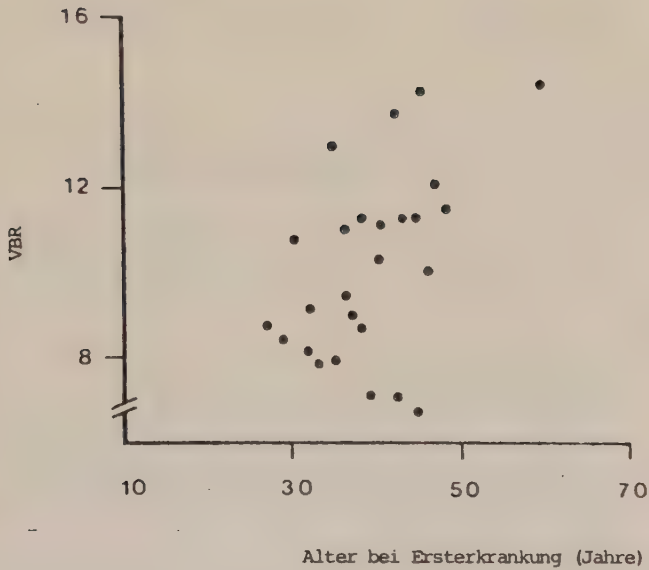


Abb. 7: Beziehung zwischen dem Lebensalter bei Erstmanifestation der Erkrankung von 27 chronisch-schizophrenen Patienten und der Größe der VBR.

signifikante Zusammenhänge (Breite des 3. Ventrikels $r = 0.48$, $p < 0.05$; VBR $R = 0.60$, $p < 0.01$). (Tab. 3) (Abb. 6 + 7)

Untereinander korrelierten die CT-Variablen folgendermaßen: VBR - 3. Ventrikel ($r = 0.50$, $p < 0.01$).

3.5 Zusammenhang zwischen Dauer bzw. Dosierung der neuroleptischen Therapie und CT-Befunden

Kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang fand sich zwischen der Dauer bzw. Dosierung der neuroleptischen Therapie und den CT-Variablen (Tab. 3).

3.6 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Elektrokrämpfe und CT-Befunden

Auch die Anzahl der erhaltenen Elektrokrämpfe (EK) korrelierte nicht mit der VBR oder der Weite des 3. Ventrikels auf statistisch signifikantem Niveau (Tab. 3, Abb. 8 + 9).

Doch ist - auch bei fehlender statistischer Signifikanz - folgender Trend zu beobachten: Patienten mit Ventrikelerweiterung haben häufig Elektrokrämpfe erhalten.

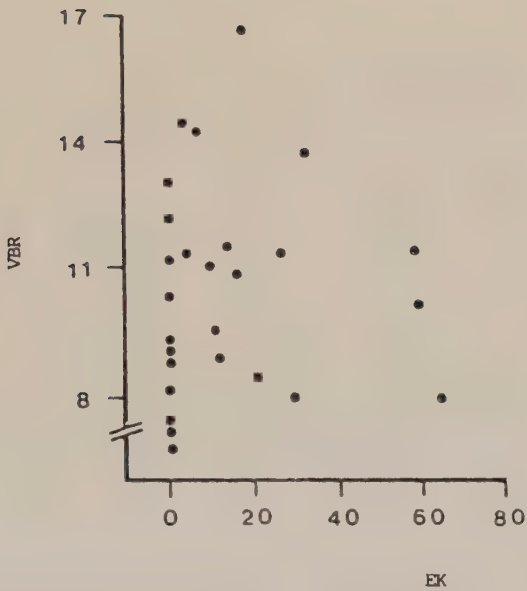


Abb. 8: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Elektrokrämpfe und der Größe der VBR bei 27 chronisch-schizophrenen Patienten.

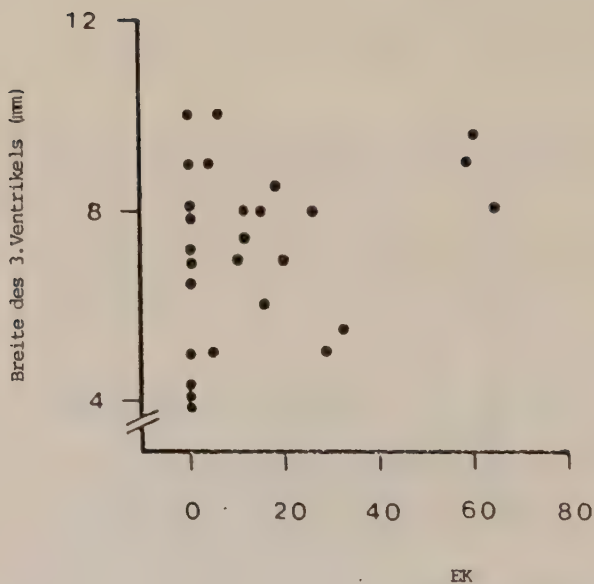


Abb. 9: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Elektrokrämpfe und der Breite des 3. Ventrikels bei 27 chronisch-schizophrenen Patienten.

Tabelle 3: Korrelationen (Pearson'scher Koeffizient)
zwischen VBR, 3. Ventrikel und klinischen
Variablen

	VBR	3. Ventrikel
Alter (Jahren)	0.41	0.44
Alter bei Erst- erkrankungen	0.60	0.48
NL - Dauer (Jahren)	0.01	0.19
NL - Dosis	-0.12	-0.17
E K	0.02	0.27

3.7 Vergleich der CT-Extremgruppen bezüglich der psychopathologischen und klinischen Variablen

Stellt man die VBR-Extremgruppen (Patienten mit einer Größe der VBR < 8.5 , Patienten mit einer VBR > 12.0) gegenüber und vergleicht sie mit Hilfe des t-Tests hinsichtlich des Alters, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie, des Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung, des BPRS und seinen Subscores sowie der Anzahl der erhaltenen

Elektrokrämpfe, so ergibt sich ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang bezüglich des Alters bei Ersterkrankung ($t = 2.83$, $p < 0.05$). Waren die Patienten mit einer VBR > 12.0 bei Ersterkrankung 36 ± 8 Jahre alt, so betrug das Alter bei Ersterkrankung bei den Patienten mit einer $VBR < 8.5$ 25 ± 6 Jahre. Zwischen den übrigen Variablen besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Tab. 4).

Beim Vergleich der Patienten mit einer Breite des 3. Ventrikels ≤ 5 mm mit Patienten einer Ventrikelbreite ≥ 8.5 mm zeigt sich, daß die Gruppen sich hinsichtlich des Lebensalters, sowie des Alters bei Ersterkrankung signifikant voneinander unterscheiden. Patienten, bei denen die Ventrikelbreite 5 mm nicht überstieg, waren durchschnittlich 37 ± 10 Jahre, Patienten mit einer Ventrikelweite über 8.5 mm 55 ± 7 Jahre alt; ($t = 3.30$, $p < 0.01$).

Das Alter bei Ersterkrankung lag bei Patienten mit Ventrikeln ≤ 5 mm bei 25 ± 4 Jahren, bei Patienten mit Ventrikeln ≥ 8.5 mm bei 36 ± 8 Jahren; ($t = 3.18$, $p < 0.01$). Zwischen den anderen Variablen besteht kein signifikanter Zusammenhang. (Tab. 5).

VBR ≤ 8.5	Alter (Jahre)	Dauer NL (Jahren)	Dosis NL	Alter bei Erst- erkrankung	BPRS ges.	ANDP	THOT	HOT	ACTV	ANER	ER
1	53	34	140	19	48	8	10	5	8	17	20
2	31	9	32	22	39	6	7	5	5	16	0
3	30	5	80	25	59	14	13	8	14	10	29
4	48	25	77	23	59	7	15	8	8	21	64
5	46	25	42	21	38	16	4	4	3	13	0
6	34	7	81	32	65	4	21	3	8	16	0
7	56	22	85	34	62	14	18	11	5	14	0
$\bar{x}$	43	18.1	77	25	53	10	12.6	6.3	7.3	15.3	16
SD	10	11.1	35	6	11	4.7	6.0	2.8	3.5	3.5	24
=====											
VBR > 12											
1	56	15	33	41	26	7	4	3	3	9	18
2	53	14	11	49	31	10	4	3	5	11	4
3	50	15	110	35	64	9	18	10	9	18	6
4	50	18	40	32	51	17	6	4	4	19	32
5	41	17	28	24	62	17	13	13	15	4	0
6	51	14	120	37	45	10	7	5	5	18	0
$\bar{x}$	52	15.5	57	36	46.5	11.6	8.7	6.3	6.8	13.2	10
SD	7	1.6	46	8	16	4.3	5.6	4.2	4.5	6.1	13
t	1.84	1.30	0.89	2.83	0.86	0.63	1.20	0.94	0.22	0.77	0.57
p	n.s.	n.s.	n.s.	< 0.05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 4: Vergleich der VBR-Extremgruppen
mit Hilfe des t-Tests

Ventri- kel < 5 mm	Alter (Jahre)	Dauer NL (Jahren)	Dosie- rung NL	Alter bei Erst- erkrankung	BPRS ges.	ANDP	THOT	HOST	ACTV	ANER	EX
1	30	5	80	25	59	14	18	8	14	16	29
2	52	14	256	28	45	13	8	8	4	18	4
3	27	5	34	22	57	10	14	9	11	13	0
4	30	3	170	27	57	9	9	12	5	22	0
5	39	7	81	32	65	4	21	3	8	16	0
6	46	25	42	21	38	16	4	4	3	13	0
$\bar{x}$	37	9.8	110	25	53.5	11	11.5	7	7.5	15	5.5
SD	10	8.3	86	4	10	4.2	5.9	3	4	4	11
Ventri- kel > 8,5 mm											
1	63	30	42	33	44	8	6	5	4	21	58
2	52	16	96	36	39	7	5	5	5	17	59
3	50	15	110	35	64	9	18	10	9	18	6
4	51	14	120	27	45	10	7	5	5	18	0
5	41	17	23	24	62	17	13	13	15	4	0
6	56	15	22	41	26	7	4	3	3	9	18
7	63	14	11	49	31	10	4	3	3	11	4
$\bar{x}$	55	17	62	36	44.5	9.7	8.1	6	6.2	14	20
SD	7	5.7	45	8	14	3.4	5.3	4	4	6	26
t	3.30	1.9	1.23	3.18	1.29	0.59	1.07	0.52	0.50	0.44	1.37
p	<0.01	n.s.	n.s.	<0.01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 5: Vergleich der 3.Ventrikel-Extremgruppen mit Hilfe des t-Tests

4. DISKUSSION =====

Im Hinblick auf die Gesamtgruppe chronisch-schizophrener Patienten zeigte sich nach Neuroleptika-Entzug zwar eine Besserung der Antriebsstörung und eine Zunahme der Denkstörungen, jedoch fanden sich individuell - in Übereinstimmung mit der Literatur - sehr unterschiedliche Effekte (3, 18, 35, 38, 51, 62). Zwar ging bei 20 % der Patienten der Neuroleptika-Entzug mit einer Besserung der Psychopathologie einher, doch traten bei 32 % bereits nach 12 Tagen Zeichen einer deutlichen Verschlechterung auf. Diese, im Vergleich zu anderen Studien (17, 51) relativ früh einsetzende Exazerbation ist wahrscheinlich durch die unterschiedliche Patientenpopulation bedingt, die in vorliegender Studie aus chronisch-schizophrenen Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf bestand.

Diejenigen Patienten, die sich in unserer Studie nach Absetzen der Neuroleptika im BPRS um mindestens 7 Punkte verbessert hatten, unterschieden sich von denjenigen, die sich um mindestens 7 Punkte verschlechtert hatten, weder in Bezug auf Alter, Alter bei Ersterkrankung, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie voneinander.

Dies steht in gewissem Widerspruch zu früher erhobenen Untersuchungen, in denen ein signifikanter Zusammenhang zwischen neuroleptischer Dosierung und psychopathologischen Verschlechterung nach Absetzen der neuroleptischen Therapie gefunden wurde (51, 62).

Allerdings muß betont werden, daß zu den angegebenen Variablen wie Lebensalter, Alter bei Erst-erkrankung, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten in zahlreichen anderen Studien die angegebenen Korrelationen zur Psychopathologie nicht bestätigt wurden. Der Krankheitsverlauf scheint insofern von größerer prognostischer Bedeutung zu sein, als Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf eher einer neuroleptischen Dauermedikation bedürfen; dieser Sachverhalt ist schon mehrfach beschrieben worden (35, 57).

Die in unserer Studie erhobenen computertomographischen Befunde deuten daraufhin, daß bei einem Großteil der chronisch-schizophrenen Patienten ein erweitertes Ventrikelsystem bzw. eine zentrale Atrophie vorliegt; während die VBR bei Kontrollgruppen mehrere Untersuchungen (2, 6, 44, 47) im Durchschnitt 4-5 betrug und äußerst selten bei über 10 lag, wiesen unsere Patienten einen Durchschnitt von $10.4 \pm 2,5$ auf, 55 % hatten eine VBR 10.

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der meisten anderen Studien, in denen eine erhöhte VBR bei chronisch-schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen gefunden wurde (2, 6, 25, 33, 44, 45, 46, 58), hingegen fanden Jernigan et al. (32) diese Unterschiede nicht.

Die Breite des 3. Ventrikels, die bei gesunden Personen bis zu 60 Jahren 7 mm kaum überragte (29, 41), ab einem Alter von 60 Jahren allerdings extrem an-

steigt (41), betrug bei unseren Patienten 7.4 ± 1.8 mm; 66 % wiesen eine Breite des 3. Ventrikels von mehr als 7 mm auf.

Während Mundt et al. (43) in der Breite des 3. Ventrikels zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollgruppen keinen Unterschied fanden, stellten Tanaka et al. (55) nur bei älteren Patienten eine Verbreiterung fest; Okasha & Madkour (47) beobachteten bei chronisch Schizophrenen, Gross et al. (29) bei Defektschizophrenen ebenfalls erweiterte 3. Ventrikel.

Die Hypothese, daß "positive" Symptome mit normal weiten Ventrikeln, "negative" Symptome hingegen mit weiten Ventrikeln korrelieren (28, 33), wird von unserem Befund, einer negativen Korrelation zwischen VBR und THOT (Denkstörung), nur in geringer Weise gestützt, hat aber auch in anderen Arbeiten keine Bestätigung gefunden (6, 25).

In unserer Studie fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen der Breite des 3. Ventrikels und der VBR einerseits, sowie dem Alter bzw. Alter bei Ersterkrankung andererseits; dies gilt in Übereinstimmung mit der bekannten Literatur (1, 41, 46). Ob diese Befunde, wie von anderen Autoren behauptet (1, 33, 44, 45, 59), dahingehend zu interpretieren sind, daß chronisch Schizophrene gesunden Personen gegenüber ein erweitertes Ventrikelsystem besitzen, kann anhand unserer Ergebnisse nicht beurteilt werden, da sowohl eine Kontrollgruppe fehlt, als auch das Durchschnittsalter unserer Patienten 46 ± 11 Jahre beträgt und es ist bekannt, daß ältere Personen in Kontrollgruppen jüngerer gegenüber ein

erweitertes Ventrikelsystem haben (41, 45).

In Übereinstimmung mit Weinberger et al.

(58, 61), Golden et al. (28) und Nybäck et al.

(46) fanden wir keinen Zusammenhang zwischen CT-Variablen und Dauer oder Dosierung der neuroleptischen Therapie. So kann davon ausgegangen werden, daß eine Langzeittherapie mit Neuroleptika nicht für Erweiterungen des Ventrikelsystems verantwortlich gemacht werden kann.

Die von manchen Autoren aufgestellte Hypothese, Ventrikelerweiterungen werden durch eine durchgeführte Elektrokrampftherapie zumindest begünstigt (1, 58), konnte durch unsere Studie nicht gefestigt werden; dennoch sollten nachfolgende Untersuchungen dieser Möglichkeit Rechnung tragen, da ein in diese Richtung weisender Trend auch in vorliegender Studie nachweisbar war.

Beim Vergleich der Patienten mit deutlich erhöhter VBR mit Patienten mit normaler VBR fand sich statistisch nur ein Unterschied hinsichtlich des Alters bei Ersterkrankung, dieses Ergebnis fand auch Andreasen (2); alle anderen Variablen (Lebensalter, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Behandlung, Testergebnisse sowie die Anzahl der Elektrokrämpfe) vermochten nicht, zwischen beiden Gruppen zu unterscheiden.

Bei den 3. Ventrikel-Extremgruppen fand sich ein Zusammenhang zwischen Alter bzw. Alter bei Ersterkrankung derart, daß Patienten mit erweiterten Ventrikeln älter waren bzw. später erkrankten als solche mit engem Ventriksystem; mit Hilfe der übri-

gen Variablen war es nicht möglich, zwischen beiden Gruppen zu unterscheiden. Diese Befunde stützen die These, daß ältere Menschen ein erweitertes Ventrikelsystem besitzen (41, 45).

Weinberger et al. (61) und Andreasen (1) fanden in ihren Untersuchungen, daß Patienten mit Ventrikelerweiterung sich nach Neuroleptika-Entzug wesentlich weniger verschlechterten als Patienten ohne Ventrikelerweiterung; diese Hypothese konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden. Doch sind wir mit oben angeführten Autoren (1, 61) der Meinung, daß sich die Extremgruppen bezüglich der Variablen: Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie nicht voneinander unterscheiden.

Vergleiche zu anderen Extremgruppenstudien (1, 23, 33, 54, 61) mit den Ergebnissen unserer Studie sind leider nicht möglich, da in den angeführten Studien andere Testbatterien zur Beurteilung der Psychopathologie herangezogen wurden, bzw. eine andere Fragestellung bestand.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe, sowie methodische Schwierigkeiten, die Ergebnisse unserer Extremgruppenstudie mit denen anderer Untersuchungen zu vergleichen, war insofern für unser Ziel nicht von Bedeutung, als wir den Versuch unternommen haben, psychopathologische Veränderungen nach Neuroleptika-Entzug mit computertomographischen Befunden zu korrelieren.

Zwar weisen die Untersuchungen anderer Autoren daraufhin, daß die Größe des Ventrikelsystems mit

verschiedenen psychopathologischen Variablen korreliert, doch ist es nicht möglich mit Hilfe computertomographisch erhobener Befunde zwischen Neuroleptika-Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden, sodaß die Entscheidung einer neuroleptischen Dauermedikation bei einem chronisch-schizophrenen Patienten weiterhin weitgehend klinischen Gesichtspunkten unterliegt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Wegen der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie wäre es wünschenswert, sogenannte Responder von Non-Respondern im vornhinein zu unterscheiden.

Ziel vorliegender Studie war es, die computertomographisch erhobenen Befunde in Beziehung zu setzen zu psychopathologischen Veränderungen nach Neuroleptika-Entzug, Alter, Alter bei Erstmanifestation, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie, sowie Anzahl der erhaltenen Elektrokrämpfe.

In unserer Studie wurden 27 männliche chronisch-schizophrene Patienten aufgenommen; das Alter der Patienten lag bei 46 ± 11 Jahren; alle 27 Patienten standen seit 15 ± 10 Jahren unter neuroleptischer Therapie, die aktuelle tägliche Dosis betrug 550 ± 470 mg Chlorpromazin-Einheiten.

Sowohl unter neuroleptischer Therapie als auch nach 12-tägigem Neuroleptika-Entzug erfolgte die psychiatrische Exploration mit Hilfe des BPRS; nach Abschluß des Neuroleptika-Entzuges wurde eine CT erstellt, maximale Weite des 3.Ventrikels und die VBR bestimmt.

Ein Großteil unserer Patienten zeigte ein deutlich erweitertes Ventrikelsystem, 66 % hatten deutlich verbreiterte 3. Ventrikel, 55 % eine erhöhte VBR. Patienten mit erhöhter VBR zeigten unter neuroleptischer Therapie eine geringer ausgeprägte Psychopathologie (BPRS-VBR : $r = 0.38$, $p = 0.05$), sowie

weniger stark ausgeprägte Denkstörungen (THOT - VBR : $r = 0.39$, $p < 0.05$) als Patienten mit normaler VBR.

In Bezug auf den BPRS-Gesamtscore vor und nach Neuroleptika-Entzug in der Gesamtgruppe keine statistisch signifikante Änderung.

Sowohl die Breite des 3. Ventrikels ($r = 0.44$, $p < 0.05$) als auch die Größe der VBR ($r = 0.41$, $p < 0.05$) korrelierten mit dem Lebensalter. Auch zwischen dem Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung und den beiden CT-Variablen fanden sich signifikante Zusammenhänge (3. Ventrikel $r = 0.48$, $p < 0.05$; VBR $r = 0.60$, $p < 0.01$).

Diejenigen Patienten, die sich im BPRS um mindestens 7 Punkte verbessert hatten, unterschieden sich von denen, die sich um mindestens 7 Punkte verschlechtert hatten, in keiner der untersuchten Variablen voneinander. Patienten mit einer VBR 12 waren bei Erstmanifestation der Erkrankung durchschnittlich älter als Patienten mit einer VBR 8.5; die anderen Variablen zeigten keinen Zusammenhang zur Größe der VBR.

Patienten mit deutlich verbreiterten 3. Ventrikeln (≥ 8.5 mm) unterschieden sich von denen mit engen 3. Ventrikeln (≤ 5 mm) hinsichtlich des Alters ($t = 3.30$, $p < 0.01$) sowie des Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung ($t = 3.30$, $p < 0.01$); die anderen Variablen zeigten keinen Zusammenhang zur Breite des 3. Ventrikels.

Die Variablen: Alter, Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie, sowie die Anzahl der erhaltenen Elektroschocks in der Gesamtgruppe unserer Patienten korrelierten nicht signifikant mit den beiden CT-Variablen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Andreasen, NC, Olsen, SA, Dennert, JW. Smith,
MR (1982) Ventricular enlargement in
schizophrenia: relationship to positive
and negative symptoms.
Am J Psychiatry 139: 297 - 302
2. Andreasen, NC, Smith, MR, Jacoby, CG, Dennert,
JW, Olsen, SA (1982) Ventricular enlargement
in schizophrenia: definition and prevalence.
AM J Psychiatry 139: 292 - 296
3. Andrews, P, Hall, JN, Snaith, RP (1976)
A controlled trial of phenothiazine
withdrawal in chronic schizophrenic patients.
Brit J Psychiat 128: 451 - 455
4. Ayd, FJ (1967) Persistent dyskinesia:
a neurologic complication of major
transquilizers.
Medical Science 18: 32 - 40
5. Barret, WW, Ellsworth, RB, Clark, LD,
Ennis, J (1957) Study of the differential
behaviour effects of reserpine, chlorpromazine
and a combination of these drugs in chronic
schizophrenic patients.
Dis Nerv Syst 18: 209 - 215

6. Bishop, RJ, Golden, CJ, MacInnes, WD, Chu, CC, Ruedrich, SL, Wislon, J (1983)
The BPRS in assessing symptom correlates of cerebral ventricular enlargement in acute and chronic schizophrenics.
Psychiatry Res 9: 225 - 231
7. Bland, RC, Orn, H (1980) Schizophrenia:
Schneider's first-rank symptoms and outcome.
Br J Psychiatry 137: 63 - 68
8. Brandon, S, McClelland, HA, Protherol, C (1971)
A study of facial dyskinesia in a mental hospital population.
Brit J Psychiat 118: 171 - 184
9. Burt, DR, Creese, I, Snyder, SH (1977)
Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain.
Science 196: 326 - 328
10. Caffey, EM, Diamond, LS, Frank, T, Grasberger, JC, Herrmann, L, Klett, CJ, Rothstein, CH (1964)
Discontinuation or reduction of chemotherapy in chronic-schizophrenics.
J Chron Dis 17: 347 - 358
11. Chouinard, G, Annable, C, Jones, BD, Collu, R (1961)
Lack of tolerance to long-term neuroleptic treatment in dopamine tuberoinfundibular system.
Acta Psychiat Scand 64: 353 - 362

12. Chouinard, G, Jones, BD (1980) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics.
Am J Psychiatry 137: 16 - 21
13. Crane, GE (1968) Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature.
Am J Psychiatry 124(8): 40 - 48
14. Crane, GE (1973) Persistent dyskinesia.
J Psychiatry 122: 395 - 405
15. Crane, GE (1973) Clinical psychopharmacology in its 20th year.
Science Vol 181: 124 - 128
16. Crow, TJ (1980) Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process ?
Brit Med J 280: 66 - 68
17. Davis, JM (1975) Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia.
Am J Psychiatry 132: 1237 - 1245
18. Davis, JM, Gosenfeld, L, Tsai, CC (1976)
Maintenance antipsychotic drugs to prevent relapse: a reply to Tobias and Mac Donald
Psychol Bull 83: 431 - 447
19. Degkwitz, R (1967) Über die Ursachen der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesien nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika.
Acta Nerv Sup 9: 389 - 399

20. DeLisi, LE, Schwartz, CC, Targum, SD,
Byrnes, SM, Spoor, EC, Weinberger, DR,
Wyatt, RJ (1983) Ventricular brain en-
largement and outcome of acute schizo-
phreniform disorder.
Psychiatry Res 9: 169 - 171
21. Dencker, SJ (1981) The need for long-term
neuroleptic treatment in schizophrenia.
Acta psychiat scand 63: 29 - 40
22. Donlon, DT, Blacker, KH (1973) Stages of
schizophrenic decompensation and
reintegration.
J nerv ment Dis 157: 200 - 209
23. Donnelly, EF, Weinberger, DR, Waldmann, JN,
Wyatt, RJ (1980) Cognitive impairment
associated with morphological brain
abnormalities on computed tomography in
chronic schizophrenic patients.
J nerv ment Dis 168: 305 - 308
24. Farina, A, Garnezy, N, Zaslusky, M, Becker, J (1962)
Premorbid behaviour and prognosis in
female schizophrenic patients.
J Cons Psychol 26: 56 - 60
25. Frangos, E, Athanassenas, G (1982) Differences
in lateral brain ventricular size among
various types of chronic schizophrenics.
Acta psychiat scand 66: 459 - 463

26. Gardos, G, Cole, JO (1976) Maintenance antipsychotic therapy: Is the cure worse than the disease.
Am J Psychiatry 133: 32 - 36
27. Goldberg, SC, Schooler, NR, Davidson, EM, Kayce, MN (1966) Sex and race differences in response to drug treatment among schizophrenics.
Psychopharmacologia 9: 31 - 47
28. Golden, C, Moses, JA, Zelazowski, R, Zatz, LM, Horrath, TB, Berger, PA (1980) Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics.
Arch Gen Psychiatry 37: 619 - 623
29. Gross, G, Huber, G, Schüttler, R (1982) Computerized tomography studies on schizophrenic diseases.
Arch Psychiatr Nervenkr 231: 519 - 526
30. Hershorn, HJ, Kennedy, PF, McGuire, RJ (1972) Persistence of extra-pyramidal disorders and psychiatric relapse after withdrawal of long-term phenothiazine.
Brit J Psychiatr 120: 41 - 50
31. Hippus, H, Lange, J (1970) Zur Problematik der späteren extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Neuroleptikagabe.
Arzneimittelforschung 20: 888 - 890

32. Jernigan, TL, Zatz, LM, Moses, JA, Berger, PA
(1982) Computed tomography in schizophrenics
and normal volunteers.
Arch Gen Psychiatry 39: 765 - 770
33. Johnstone, EC, Crow, TJ, Frith, CD, Husband, J,
Kreel, L (1976) Cerebral ventricular size
and cognitive impairment in chronic schizo-
phrenia.
Lancet II: 924 - 926
34. Kennedy, PF, Hershon, HJ, McGuire, RJ (1971)
Extrapyramidal disorders after prolonged
phenotiazine therapy.
Brit J Psychiat 118: 509 - 518
35. Leff, JP, Wing, JK (1971) Trial of maintenance
therapy in schizophrenia.
Br Med J 3: 599 - 604
36. Linn, MW, Klett, CJ, Caffey, EM (1982)
Relapse of psychiatric patients in
foster care.
Am J Psychiatry 139: 778 - 783
37. Mackay AVP, Sheppard, GP (1979) Pharmaco-
therapeutic trials in tardive dyskinesia.
Br J Psychiatry 135: 489 - 499
38. Marder, SR, von Kammen, DP, Docherty JP,
Rayner, J, Bunney, WE (1979) Predicting
drug-free improvement in schizophrenic
psychosis.
Arch Gen Psychiatry 36: 1080 - 1085

39. May, PRA, (1968) Treatment of schizophrenia.
Science House, New York
40. May, PRA, Goldberg, SC (1978) Prediction of
schizophrenic patient's response to
pharmacotherapy
Psychopharmacology, Raven Press, New York
41. Meese, W, Kluge, W, Grumme, T, Hopfenmüller, W
(1980) CT-evaluation of the CSF spaces
of healthy persons.
Neuroradiology 19: 131 - 136
42. Morgan, R, Cheadle, J (1974) Maintenance
treatment of chronic schizophrenics with
neuroleptic drugs.
Acta psychiat scand 50: 78 - 85
43. Mundt, C, Radü, W, Glück, E (1980) Computer-
tomographische Untersuchungen der Liquor-
räume an chronisch-schizophrenen Patienten.
Nervenarzt 51: 743 - 748
44. Nasrallah, HA, Jacoby, GG, McCalley-Whitters, M
(1982) Cerebral ventricular enlargement
in young manic males. A controlled CT-Study
J Affect Dis 4: 5 - 19
45. Nybäck, H, Wiesel, FA, Berggren, BM, Hind-
marsh, T (1982) Computed tomography of the
brain in patients with acute psychosis and
in healthy volunteers.
Acta psychiat scand 65: 403 - 414

46. Nybäck, H, Berggren, BM, Hindmarsh, T,
Sedvall, G, Wiesel, FA (1983)
Cerebroventricular size and cerebrospinal
fluid monoamine metabolites in schizo-
phrenic patients and healthy volunteers.
Psychiatry Res 9: 301 - 308
47. Okasha, A, Madkour, O (1982) Cortical and
central atrophy in chronic schizophrenia.
Acta psychiat scand 65: 29 - 34
48. Overall, JE, Gorham, DR (1962) The Brief
Psychiatric Rating Scale.
Psychol Rep 10: 799 - 812
49. Prien, RF, Cole, JO, Belkin, N (1969)
Relapse in chronic schizophrenics
following abrupt withdrawal of tranqui-
lizing medication.
Br J Psychiatry 115: 679 - 686
50. Prien, RF, Levine, J, Switakki, RW (1971)
Discontinuation of chemotherapy in chronic
schizophrenia: results from two
collaborative studies.
Hos Com Psychiatry 22: 20 - 23
51. Prien, RF, Klett, CJ (1972) An appraisal of
the long-term use of tranquilizing
medication with hospitalized chronic
schizophrenics: a review of the drug
discontinuation literature.
Schiz Bull 5: 64 - 73

52. Pyke, J, Seeman, MV (1982) Neuroleptic-free intervals in the treatment of schizophrenia.
Am J Psychiatry 138: 1620 - 1621
53. Rappaport, M, Hopkins, HK, Hall, K, Belleza, T, Silverman, J (1978) Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated ?
Int Pharmacopsychiat 13: 100 - 111
54. Rieder, RO, Donnelly, EF, Herdt, JK, Waldmann, JN (1979) Sulcal prominence in young chronic schizophrenic patients: CT scan findings associated with impairment on neuropsychological tests.
Psychiatry Res 1: 1 - 8
55. Tanaka, T, Hazama, H, Kawahara, R, Kobayashi, K (1981) Computerized tomography of the brain in schizophrenic patients.
Acta psychiat scand 63: 191 - 197
56. Tobias, LL, Mac Donald, MC (1974) Withdrawal of maintenance drugs with longterm hospitalized mental patients.
Psychol Bull 81: 107 - 125
57. Tsuang, MT (1982) Long-term outcome in schizophrenia.
TINS 5: 203 - 207

58. Weinberger, DR, Torrey, EF, Neophytides, AN, Wyatt, RJ (1979) Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia.
Arch Gen Psychiatry 36: 735 - 739
59. Weinberger, DR, Torrey, EF, Neophytides, AN Wyatt, RJ (1979) Structural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients.
Arch Gen Psychiatry 36: 935 - 939
60. Weinberger, DR, Cannon-Spoor, E, Potkin, SG, Wyatt, RJ (1980) Poor premorbid adjustment and CT-scan abnormalities in chronic schizophrenia.
Am J Psychiatry 137: 1410 - 1413
61. Weinberger, DR, Bigelow, LB, Kleinmann, JE, Klein, ST, Wyatt, RJ (1980) Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia.
Arch Gen Psychiatry 37: 11 - 13
62. Woggon, B, Pickel, P, Schnyder, B (1979) Neuroleptika-Absetzversuche bei chronisch schizophrenen Patienten: II. Testpsychologische und psychopathologische Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rückfall.
Int Pharmacopsychiat 14: 278 - 293

63. Wold, PN (1960) A long-term evaluation
of chlorpromazine in size chronic
schizophrenic patients.
J Nerv Ment Dis 130: 151 - 154
64. Villeneuve, A, Lavallee, JC, Lemieux, LH
(1969) Dyskinesie tardive post-
neuroleptique.
Laval medical 40: 832 - 837

7. LEBENS LAUF
 =====

- 2.3.1953 geboren in Düsseldorf
 Vater: Dr. Hans Blasberg
 Mutter: Helga Blasberg, geb.Hafkesbrink
- 1958 - 1962 Besuch der Volksschule in der Bern-
 burger Straße in Düsseldorf
- 1962 Übertritt ins Schloßgymnasium zu
 Düsseldorf
- 1963 - 1968 Besuch des Geschwister-Scholl-Gymnasiums
 in Düsseldorf
- 1968 - 1971 nach dem Tod meines Vaters Besuch der
 Jugenddorf-Christopherusschule in
 Berchtesgaden
- 1971 Ablegung der Reifeprüfung an der Jugend-
 dorf-Christopherusschule, Berchtesgaden
- ab WS 1971 Aufnahme des Studiums der Psychologie
 an der Phillips-Universität, Marburg
- ab SS 1972 Weiterführung des Studiums der Psycho-
 logie an der LMU-München
- 1978 Abschluß des Psychologiestudiums an der
 LMU-München mit Diplom
 (Diplomarbeit: "Die Archetypen und das
 kollektive Unbewußte in der Psycho-
 logie von C.G. Jung")
- ab SS 1978 Aufnahme des Studiums der Medizin an
 der LMU-München
- 1980 Ärztliche Vorprüfung
- 1981 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1983 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit
zur Akteneinsichtnahme und nicht zuletzt für die
freundliche Unterstützung bei Abfassung dieser
Arbeit bedanke ich mich herzlich bei
Prof.Dr.H. Hippius und bei Prof.Dr. M.Ackenheil.

